



TITLE:

經皮全身免疫ノ成立機轉ニ關する
研究 第1報 黃色葡萄狀球菌「コク
チゲン」軟膏貼附後局所皮膚ヲ切
除スル程度ト流血中ニ產生セラル
ル「オプソニン」量トノ相互關係

AUTHOR(S):

橋本, 長利

CITATION:

橋本, 長利. 經皮全身免疫ノ成立機轉ニ關する研究 第1報 黃色葡萄狀球菌「コクチゲン」軟膏貼附後局所皮膚ヲ切除スル程度ト流血中ニ產生セラルル「オプソニン」量トノ相互關係. 日本外科宝函 1939, 16(4): 573-579

ISSUE DATE:

1939-07-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/205033>

RIGHT:

經皮全身免疫ノ成立機轉ニ關スル研究

第1報 黃色葡萄狀球菌_Lコクチゲン⁷軟膏貼附後 局所皮膚ヲ切除スル程度ト流血中ニ產生セ ラルル_Lオブソニン⁷量トノ相互關係

京都帝國大學醫學部外科學教室(烏瀉教授指導)

醫學士 橋 本 長 利

(當時北野病院外科醫員)

緒 言

龔ニ八田博士ハ健常家兎皮膚ニ黃色葡萄狀球菌_Lコクチゲン⁷軟膏ヲ塗擦貼附スル時ハ、24時間ニシテ該軟膏貼附局所ニ最大量ノ_Lオブソニン⁷ガ產生サレ、而モ軟膏貼附後24時間ニテハ流血中ニ立證シ得ザリシ_Lオブソニン⁷ガ、貼附當日ヨリ5日目ニ至リテ流血中ニモ增強スルコトヲ認メ、尙ホ斯ル流血中ノ_Lオブソニン⁷ハ第7日目及ビ第10日目ニ至リ漸次增強スルモノナルコトヲ立證セリ(日本外科寶函、第10卷第2號、昭和8年3月、444頁參照)。而シテ此際更ニ又10日間毎日_Lコクチゲン⁷軟膏ヲ更新シタル場合モ、唯ダ單ニ1回24時間ダケ軟膏ヲ貼附シテ、ソノ後軟膏ヲ清拭シタル場合モ、流血中ニ於ケル_Lオブソニン⁷增強度ノ上ニハ大差ヲ示サザルモノナルコトヲ認メタリ。

抑々烏瀉教授ニ依レバ、免疫ノ本態ハ局所性ニモアレ、全身性ニモアレ、『淋巴系細胞ガ免疫元ヲ攝取シ、之ヲ消化シ自家原形質内ニ於テ抗體ヲ新生スルコト』ニ始ルモノニシテ、最初局所細胞内ニノミ新生シタル抗體ハ、後ニ淋巴乃至流血中ニ移行シ、以テ全身性トナルモノナリ(日新醫學、第5年第4號、大正4年12月號參照)。

果シテ然ラバ、皮膚ニ唯ダ1回24時間ダケ黃色葡萄狀球菌_Lコクチゲン⁷軟膏ヲ貼附スルコトニヨリ一定期日ノ後ニ流血中ニ增強セラレタル_Lオブソニン⁷ハ、軟膏貼附局所皮膚喰細胞ニ依ツテ先ヅ軟膏中ノ免疫元ガ攝取サレテ當該局所皮膚喰細胞内ニノミ發生シタル抗體ガ、時日ノ經過ト共ニ流血中ヘ移行シ來レルモノナリヤ、或ハ又最初ノ24時間中ニ於テ局所皮膚ノミナラズ全身性ニモ吸收セラレタリシ_Lコクチゲン⁷ガ、一定期日ノ後ニ至リテ初メテ、流血中ニ_Lオブソニン⁷ヲ產出スルニ至リシモノナリヤ否ヤ、ノ疑問ニ到達スベシ。

本研究ノ目的ハ以上ノ疑問ヲ實驗的ニ解明セントスルニアリ。

實 驗 材 料

1. 實驗動物

體重2疋内外ノ白色健常家兎、個々別々ニ飼養ス。

2. 免疫元 黃色葡萄狀球菌_Lコクチゲン⁷軟膏

黃色葡萄狀球菌37°C 24時間寒天培養ヨリ、滅菌0.85%食鹽水ヲ以テ菌浮游液ヲ作り(ソノ菌量ハ該浮游液1疋中ニ烏瀉教授沈澱計ニテ3度目ナリ)、100°Cニテ沸騰シツツアル重湯煎中ニテ30分間煮沸シ、ジルベルシュミット氏陶土濾過器ニテ濾過シテ煮沸濾液ヲ得。而シテ長期

保存ノ目的ヲ以テ0.5%ノ割合ニ石炭酸ヲ加ヘタリ。之レ黃色葡萄狀球菌_Lコクチゲン¹ナリ。

此ノ出發材料ヲ以テ次ノ割合ニテ軟膏ヲ作レリ。

黃色葡萄狀球菌 _L コクチゲン ¹	50 _瓦
白色 _L ワゼリン ¹	5 _瓦
無水 _L ラノリン ¹	25 _瓦

3. 白血球液

無菌肉汁10.0_瓦ヲ體重300_瓦ノ牝海狗腹腔内ニ注射シ、4時間後毛細硝子管ニテ白血球ヲ有スル腹腔内液ヲ採リ其儘使用セリ。

4. 黃色葡萄狀球菌液 (_Lオプソン¹検査用)

黃色葡萄狀球菌 24時間寒天培養ヨリ、0.5%石炭酸加 0.85%食鹽水ヲ以テ菌浮游液ヲ作り、60°Cニテ30分間加熱シタル後、脱脂綿ノ薄層ヲ2回通過センメテ、更ニ該食鹽水ニテ2回菌體ヲ洗滌シ、再ビ該液ニテ菌浮游液ヲ作り、ソノ1_瓦中ノ含菌量ヲ烏瀉教授沈澱計ニテ1度目(約0.0007_瓦)タラシメタリ。

5. 可檢血清

a. 試獸耳靜脈ヨリ_Lコクチゲン¹軟膏貼附以前ニ採血、遠心シテ血清ヲ分離シソノ儘氷室内ニ貯藏シテ後ノ實驗ニ供ヘタリ。

b. 上記試獸皮膚ニ前記_Lコクチゲン¹軟膏貼附後24時間ニテ軟膏ヲ清拭シ、局所皮膚ヲ種々ノ範圍ニ切除シタル後、全6日ヲ經テヨリ前同様ニシテ血清ヲ分離セリ。

實驗方法

2_瓦内外ノ白色健常家兔3頭ヲ以テ1群トナシ、A, B, C, D, Eノ5群ヲ用意シ、各々ノ背部ヲ可及的短ク剪毛シテ、ソノ後ニ於テ4.5 cm × 4.5 cmノ面ニ前記_Lコクチゲン¹軟膏2.0_瓦(_Lコクチゲン¹含量 1.25_瓦)ヲ指頭ヲ以テ5分間充分ニ塗擦シ、ソノ殘餘ヲモ貼附シテ、ソノ上ヲ_Lリント¹及ビ絆創膏ニテ被ヒ、更ニ特殊_Lセルロイド¹板ニテ試獸頭部ト局所トノ連絡ヲ遮斷シテ、試獸ノ自ラ局所絆創膏ヲ嚙ムコトヲ防ギタリ。

斯ル儘ニテ24時間放置シタル後、該軟膏ヲ脱脂綿及ビ石油_Lベンチン¹ヲ以テ清拭シテ

- A 群ニ於テハ、ソノ儘放置シ、
- B 群ニ於テハ、直チニ軟膏貼附局所皮膚全面積ノ1/5ヲ
- C 群ニ於テハ、同様全面積ノ1/3ヲ
- D 群ニ於テハ、同様ソノ1/2ヲ
- E 群ニ於テハ、同様軟膏貼附局所皮膚全面積ヲ

無菌的ニ切除シタル後、創縁ヲ縫合シテ、各群トモ全6日間同一條件ノ下ニ飼養シタル後血清ヲ分離シ、之ト各群ノ軟膏貼附以前ニ採血セル血清ト共ニ爾他同一條件ノ下ニ於テ此等血清ノ_Lオプソン¹係數ヲ測定セリ。

皮膚切除=際シテハ、後ノ縫合=便ナラシムルタメ紡錘形ト爲シタルモ、軟膏貼附面ハ正方形ナルガ故ニ、 \square プラニメーター \square ヲ以テ切除紡錘形皮膚面積ヲ該正方形ノ1/5乃至1/2トナシタルナリ。故ニ切除部位ハ嚴重ナル意味=於ケル軟膏貼附全面積ノ1/5乃至1/2ニテハ非ザルモ、余等ノ實驗上ニハ何等ノ不都合ナキ故ニ、ソノ儘1/5乃至1/2ト記載シ置キタリ。

「オプソニン」係數計測法

大體ライト氏ノ「オプソニン」計算法ニ依レリ。即チ供試血清、葡萄狀球菌及ビ白血球ヲ含有スル海狸腹水ヲ一定ノ毛細硝子管中ニ、空氣ノ間隙ヲ置キ等量ヅツ吸引シ、ソノ後ソレヲ時計皿ノ上ニテヨク混和シ、再ビ他ノ毛細硝子管中ニ吸引シテ、此レヲ37°Cノ孵卵器中ニ15分間放置シ、然ル後ニ載物硝子板上ニ固定シ、ギムザ氏液ニテ染色シ、輪廓正シク染色セル白血球100個ヲ選ビ、ソノ中ニ包喰サレタル菌數ヲ數ヘ、ソノ菌數ト現ニ喰菌シツツアル喰細胞數トノ和ヲ「喰菌子」トナシ、之ヲ以テ喰菌作用ノ大小ヲ表ス指標トナセリ(勝呂譽氏論文參照)。¹⁾

而シテ軟膏貼附以前ノ血清ヲ以テ「喰菌子」ニテ、軟膏貼用後上述ノ切除操作ヲ加ヘテ一定期日ヲ經タル後ノ血清ヲ以テ「喰菌子」ヲ除シテ得タル商ヲ「オプソニン」係數トナシ、之ヲ以テ各自間ノ「オプソニン」量ヲ比較セリ。

實驗成績及ビ考察

個々ノ實驗群ニ於ケル成績ハ、第1表乃至第3表迄ニ示サレ、3頭平均值ハ第4表ニ一括セラレタリ。

第4表ノ成績ハ第1圖ニ於テ曲線ヲ以テ一目瞭然タラシメタリ。

第1表 黃色葡萄狀球菌 \square コクチゲン \square 軟膏24時間貼附直後同局所皮膚ヲ種々ノ大キサニ切除シ、ソレヨリ第6日目ノ血清ガ試験管内對黃色葡萄狀球菌喰塩作用ニ及ボス影響

家兔番號	軟膏貼附	切除皮膚面積	喰	菌	子	「オプソニン」 係數	%
11	前後	0 ¹⁾	6	7	13	1.85	100
	後		10	14	24		
12	前後	1/5 ²⁾	5	6	11	1.73	93
	後		8	11	19		
13	前後	1/3 ³⁾	7	10	17	1.60	86
	後		9	16	25		
14	前後	1/2 ⁴⁾	4	6	10	1.50	81
	後		5	9	14		
15	前後	1 ⁵⁾	4	7	11	1.29	69
	後		4	9	13		

1) 軟膏貼附局所皮膚ヲ全然切除セザルモノ

2) 軟膏貼附局所全面積(4.5 cm × 4.5 cm)ノ1/5=4.05平方厘米ヲ切除セルモノ

3) 同ジクソノ1/3=6.75平方厘米ヲ切除セルモノ

4) 同ジクソノ1/2=10.125平方厘米ヲ切除セルモノ

5) 同全面積4.5 cm × 4.5 cm=20.25平方厘米ヲ切除セルモノ (以下準之)

1) Torikata, R., Die Impedinerscheinung. Jena 1930.

第2表 黄色葡萄状球菌_Lコクテゲン⁷軟膏24時間貼附直後同局所皮膚ヲ種々ノ大キサニ
切除シ、ソレヨリ第6日目ノ血清ガ試験管内對黄色葡萄状球菌喰燼作用ニ及ボス影響

家兎番號	軟膏貼附	切除皮膚面積	喰	菌	子	_L オブソニン ⁷ 係 數	%
16	前後	0	6	8	14	2.29	100
	前後		13	19	32		
17	前後	1/5	7	10	17	1.71	75
	前後		11	18	29		
18	前後	1/3	5	6	11	1.45	63
	前後		7	9	16		
19	前後	1/2	6	6	12	1.17	52
	前後		6	8	14		
20	前後	1	6	9	15	1.01	44
	前後		6	11	17		

第3表 黄色葡萄状球菌_Lコクテゲン⁷軟膏24時間貼附直後同局所皮膚ヲ種々ノ大キサニ
切除シ、ソレヨリ第6日目ノ血清ガ試験管内對黄色葡萄状球菌喰燼作用ニ及ボス影響

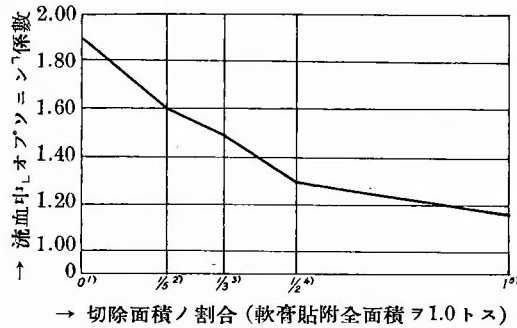
家兎番號	軟膏貼附	切除皮膚面積	喰	菌	子	_L オブソニン ⁷ 係 數	%
21	前後	0	5	6	11	1.55	100
	前後		7	10	17		
22	前後	1/5	6	8	14	1.36	88
	前後		7	12	19		
23	前後	1/3	5	7	12	1.42	92
	前後		7	10	17		
24	前後	1/2	5	6	11	1.27	82
	前後		6	8	14		
25	前後	1	5	7	12	1.25	81
	前後		6	9	15		

第4表 黄色葡萄状球菌_Lコクテゲン⁷軟膏24時間貼附後同局所皮膚ノ切除程度ト
流血中_Lオブソニン⁷産生程度トノ相互關係 (3頭平均) (第1圖參照)

切除皮膚面積	喰 菌 子	_L オブソニン ⁷ 係數 ¹⁾	%
0	26	1.89	100
1/5	22	1.60	85
1/3	19	1.49	80
1/2	14	1.31	72
1	14	1.17	65

1) 軟膏貼附直前同一試獸ノ前血清ガ爾他同一條件ノ検査ニテ示セル喰菌子ヲ1.0トス。

第1圖 黃色葡萄狀球菌 γ -コクチゲン γ 軟膏24時間貼附後同局所皮膚切除ノ程度ト
流血中 γ -オプソニン γ 產生程度トノ相互關係 (3頭平均) (第4表參照)



- 1) γ -コクチゲン γ 軟膏貼附局所皮膚全面積 $4.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm} = 20.25$ 平方厘ヲ全然其儘トナシ切除セザルモノ
 - 2) 同上局所皮膚全面積ノ $1/5 = 4.05$ 平方厘ヲ切除セルモノ
 - 3) 同上局所皮膚全面積ノ $1/3 = 6.75$ 平方厘ヲ切除セルモノ
 - 4) 同上局所皮膚全面積ノ $1/2 = 10.125$ 平方厘ヲ切除セルモノ
 - 5) 同上局所皮膚全面積 20.25 平方厘ヲ切除セルモノ
- 軟膏貼附前血清ノ γ -オプソニン作用(γ 子 γ ノ値)ヲ1.0トス。

以上ノ結果ニ依レバ、實驗家兎各群 A, B, C, D 及ビ E ノ軟膏24時間貼附局所皮膚ヲ種々ナ
ル程度ニ切除セル後、第6日目ニ於ケル流血中ノ γ -オプソニン γ 係數ノ比ハ

$$A : B : C : D : E = 1.89 : 1.60 : 1.49 : 1.31 : 1.18 = 100 : 85 : 80 : 72 : 65$$

トナリ、即チ該局所皮膚ヲ切除セザル A 群ノ γ -オプソニン γ 係數ガ最大ニシテ、ソレヨリ切除
面積ガ $1/5$, $1/3$, $1/2$ ト擴大スルニツレテ、漸次ソノ γ -オプソニン γ 係數ハ減少シ行キ、全面積
ヲ切除セル E 群ニ於テノ係數ハ最小ナリキ。

八田博士ニ依レバ γ -コクチゲン γ 軟膏貼附局所皮膚ニハ24時間後ニ最大量ノ γ -オプソニン γ ガ
産出サレ、5日目ヨリ漸次局所ノ γ -オプソニン γ 量ハ減弱シ行クモノナリ。

斯ル事實ト余等ノ得タル前述ノ事實トヨリシテ、 γ -コクチゲン γ 軟膏24時間貼附後第6日目ニ
流血中ニ證明サレタル γ -オプソニン γ ハ、軟膏貼附局所皮膚ノ喰細胞ガ先ヅ軟膏中ノ抗原ヲ攝取
シ之ヲ消化シタルコトニ依リテ局所ニ産出セラレタル γ -オプソニン γ ガ日ヲ經ルニ從ヒテ流血
中ニ移行シタルモノナルコトヲ識ル可キナリ。

即チ同量ノ軟膏ヲ同時間貼附スルコトニヨリテ、24時間後ニハ同量ノ γ -オプソニン γ ガ各群皮
膚局所内ニ産出セラレタルモノナルモ、ソノ際局所皮膚ヲ切除スルコト大ナレバ從ツテ斯ル皮
膚内ニ產生セラレ居ル γ -オプソニン γ ノ除去量モ大ナルガ故ニ、殘餘局所皮膚内ノ γ -オプソニン γ 量
ハソノ切除局所皮膚面ノ大ナルモノホド小トナリ、從ツテ斯ル局所ヨリ分泌サレテ供給セラレ
タル流血中ノ γ -オプソニン γ 量ハ局所皮膚切除面ノ大ナルモノ程小トナリシ譯ナリ。

若シ此ノ際單ニ最初ノ24時間中ニ軟膏中ノ免疫元ガ皮膚ヨリモ深部ヘ吸收サレタル結果ト

シテノミ流血中ノ「オプソニン」ガ増量シタルモノトスレバ、一樣ニ投元ガ皮膚ヲ通過シテ深部ヘ吸収サレタル24時間後ニ至リテ局所皮膚ヲバ如何様ニ切除スルモ、之ニ依リ流血中ノ「オプソニン」量ガ左右セラルルコトハ無カル可キ筈ナリ。

然ルニ事實ハ上記ノ如ク、局所皮膚切除面積ノ大小ニ依リテ、全身性免疫ノ獲得ハ左右セラレタリ。此ノ事實ニヨリテ軟膏貼附局所皮膚ソレ自體ガ全身性免疫獲得ノ直接ノ原因ナルコトヲ認識シ得ベキナリ。

然ラバズル『抗體發生母地ト考ヘラルル軟膏貼附局所皮膚』ヲ全部切除セルモノニ於テモ尚ホ流血中ノ「オプソニン」量ガ1.00 : 1.18ノ比ニテ健常家兎ノソレヨリモ増大シタルハ何故ナリヤト云フニ、ソノ1)ハ貼附軟膏中ノ全抗原量ガ總テ悉ク局所皮膚喰細胞ニ攝取セラレ盡シタル次第ニハアラスシテ、一部ハ軟膏貼附最初ノ24時間中ニ皮膚ヲ透過シテ深ク全身性ニ移行シテ、微量ナガラモ「抗體」ヲ發生シタルモノト考ヘ得可ク、2)ハ軟膏貼附局所皮膚ノ全切除ヲ行ヒタリト雖モ、前述ノ如ク正方形ノ塗擦面ヲ紡錘形トシテ切除シタルガ故ニ、切除周圍ニハ幾分ノ軟膏貼附部ガ残り、嚴密ナル意味ノ全切除トハナラズ、故ニ斯ル切除ヲ免レシ塗擦皮膚内面ニ產出サレタル「オプソニン」ガ流血中ニ移行スルコトモ可能ナリ。3)軟膏中ヨリノ抗原ノ吸収ハ眞皮膚ニノミ止ラズシテ皮下結締織中ニモ吸収セラレ得ベキガ故ニ、皮膚切除ニ際シ皮下結締織ノ一部ガ殘存スル時ハ此部ヨリ抗體ガ全身性ニ波及シ得ベキ理ナリ。

然レドモ以上ノ實驗成績ニ據リテ全身流血中ニ發現スル抗體(本實驗ニテハ特殊「オプソニン」)ノ大部分ハ實ニ『前處置ヲ受ケタリシ皮膚局所』ガ產生母地トナリテ、其處ヨリ全身性ニ移行スルモノナルコトヲ認ムベシ。

結 論

1) 白色健常家兎背部皮膚ノ4.5 cm × 4.5 cmノ面ニ、黃色葡萄狀球菌「コクチゲン」軟膏2.0瓦(「コクチゲン」含量1.25銑)ヲ5分間塗擦シテ24時間貼附シタル後、該軟膏ヲ清拭スル時ハソノ後全6日ヲ經テ流血中ノ「オプソニン」係數ハ1.00 : 1.89ノ比ニテ増強サレ、全身性免疫ノ成立ヲ示スニ至ル。

2) 此ノ事實ハ、「コクチゲン」軟膏ノ皮膚貼附ニ依リテ、全身性ノ特殊免疫ガ成立スルト述べタル八田、小津、桑原、宮司諸博士ノ說ニヨク一致スルモノナリ。

3) 此ノ際該軟膏清拭後、ソノ貼附面積ノ1/5, 1/3, 1/2及ビ全面積ヲ切除スル時ハ、流血中「オプソニン」係數ハ各々1.60, 1.49, 1.31及ビ1.18トナリ、全然切除セザル場合ノ「オプソニン」係數1.89ト比較スル時ハ1.89 : 1.60 : 1.49 : 1.31 : 1.18 = 100 : 85 : 80 : 72 : 65トナリタリ。

4) 即チ切除面積ノ大ナル程流血中ノ「オプソニン」係數ハ漸次小トナリタリ。

5) 故ニ、コクチゲン¹軟膏ヲ皮膚ニ塗擦貼附スルコトニ依リテ發生スル全身性免疫（流血中特殊_Lオプソニン¹增強）ハ實ニ大部分前處置ヲ受ケタル局所皮膚ソレ自身ヨリ特殊抗體ガ產生セラレテ血中ニ移行スルコトニ原因スルモノナリ。

6) 軟膏貼附局所皮膚ヲ全部切除セルモノニ於テモ尙ホ、流血中ノ_Lオプソニン¹量ハ1.00 : 1.18ノ比ニテ健常家兎ノソレヨリモ大ナリキ。貼用抗元軟膏含有中ノ果シテ幾何量ノ抗原ガ喰細胞中ニ攝取サルルモノナリヤ、又全身性免疫獲得ニ際シ重要ナル肝、脾等ノ諸器官ト皮膚トノ關係如何ニ至リテハ今後ノ研究ニ俟ツ可キモノナリ。

7) 更ニ此ノ際皮膚ニ貼附セラレタル軟膏中ノ抗元ノ一部ガ局所皮膚乃至皮下結締組織内廣義喰細胞ノ喰嚥ヲ脱却シテ皮膚ヲ透過シ去リテ以テ直チニ全身性ニ移行シ、ソレニヨリテ血中抗體ノ一部ガ最初ヨリ全身性ニ新生セラレ得ルモノナルカ否カノ疑問ハ今後ノ研究ヲ待ツテ解明セラルベキナリ。